

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 13.250.727

Asunto: Solicitud de patente para: *"SUSPENSIÓN ORAL DE REBAMIPIDA ÚTIL EN EL TRATAMIENTO DE ESTOMATITIS"*.

Solicitante: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Fecha de solicitud: 22 de octubre de 2013

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Andrés RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **7647**, notificado por fijación en lista de fecha 28 de junio de 2016.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Se ha modificado la reivindicación 1, de manera que se han incluido rangos de concentración de cada uno de los ingredientes que conforman la composición farmacéutica reivindicada. Cada uno de estos rangos para el agente dispersante como para el agente de mejoramiento de viscosidad está completamente soportado en los párrafos [0029] y [0034] de la descripción de la presente solicitud, respectivamente.
2. Se ha modificado el pliego reivindicatorio de manera que exista una secuencia lógica de dependencia entre las reivindicaciones.
3. Se han eliminado las reivindicaciones 14 y 15 del nuevo pliego reivindicatorio con el fin de darle mayor claridad al mismo.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax In U.S.A.: (1-305) 676 7748 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción presentada frente a la reivindicación 1 dado que no se mencionan ni el tipo exacto de agente de dispersión, así como tampoco se mencionan las cantidades exactas de cada uno de los excipientes de la misma, se desea poner de presente que dicha reivindicación ha sido modificada incluyendo rangos específicos para cada uno de los ingredientes presentes en la composición reivindicada, y por lo tanto dicha reivindicación se debe tener por superada.

2. Con respecto a la objeción presentada frente a la reivindicación 10 por estar referida a resultados a alcanzar, cabe resaltar que de acuerdo con la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD, dichos resultados a alcanzar, que en realidad representan limitaciones de la presente invención, sí pueden estar presentes en el capítulo reivindicatorio junto con las características técnicas esenciales.

3. Con respecto a la objeción presentada frente a la reivindicación 15 dado que se pretende reclamar un método donde no se conocen los agente intervinientes sino que por el contrario se realizan reivindicaciones de agentes de manera general, se desea poner de presente que dicha reivindicación ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio, por lo que esta objeción se debe tener por superada.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

Su despacho determinó dos documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento WO 2007132907 titulado "*Hydrogel suspension and manufacturing process thereof*" que divulga una composición farmacéutica que comprende: 1% o 2% p/v rebamipida con un tamaño medio de partícula de 100nm, un polímero tal como HPMC, alcohol polivinílico, MC, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol, polisorbato 80, polioxietileno polioxipropilenglicol, entre otros.
2. D2, referido al documento US 5456923 titulado "*Method of manufacturing solid dispersion*" que divulga procesos para la producción de una dispersión sólida, en donde el agente de dispersión es un polímero y dicho polímero puede ser pululano y polivinilpirrolidona K90, entre otros.

EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

1. El documento D1 se relaciona suspensiones de hidrogel que comprenden rebamipida, la cual es usada como una formulación oftálmica para el tratamiento del ojo seco y similares (ver página 7, línea 3; página 8, línea 25 a página 9, línea 13; página 29, línea 16 a página 30, línea 21 y reivindicación 8 en el documento D1). Mientras que en la presente invención se utiliza para prevenir o tratar el desorden mucoso en la cavidad oral a través de la administración tópica en la cavidad oral como gargarismo, en este sentido, la presente invención es diferente de D1 con respecto a la diana terapéutica y la ruta de administración. El documento D1 no discute ni sugiere tal uso oral-tópico de la rebamipida.
2. Considerando que la suspensión discutida en D1 puede ser utilizada en una formulación oftálmica, dicha formulación requiere que exhiba alta transparencia y estabilidad. Por otra parte, la diana de la presente invención es aumentar el efecto terapéutico para la estomatitis y permitir que la formulación fácilmente puede usarse como gargarismo. Por lo tanto, el propósito de la presente invención es completamente diferente al del documento D1.
3. La formulación en el documento D1 es una suspensión de hidrogel, el cual es diferente de una suspensión acuosa como sí se indica en la presente invención. La suspensión en hidrogel discutida en D1 presenta muy baja fluidez. Adicionalmente, la pequeña partícula de rebamipida en la suspensión de hidrogel presenta una interacción entre los cristales de rebamipida (agregación), por lo que se supone que se produce un hidrogel del mismo que tiene la

naturaleza tixotrópica. Dicho hidrogel no es apropiado para el presente uso para el tratamiento de estomatitis dado que las partículas estarían agregadas.

4. El principal objetivo de la presente invención es encontrar una nueva preparación líquida que presente un efecto potenciado para el tratamiento del desorden mucoso en la cavidad oral (estomatitis) en comparación con los medicamentos ya existentes. El documento D1 no discute o demuestra ningún efecto práctico para la estomatitis. Adicionalmente, los inventores confirman que el hidrogel discutido en D1 no es apropiado para el presente uso para el tratamiento de la estomatitis, como se muestra en la descripción de la presente invención (ver el segundo párrafo de la página 37 de la presente descripción). Específicamente los inventores prepararon un hidrogel con base en el ejemplo 1 de D1, usando 2.0 gr. de rebamipida, 2.0 gr. de hidroxipropil metil celulosa (Ttc-5e), 0.1 gr. de hidroxipropil metil celulosa (60SH4000), D-sorbitol, y 100 ml de agua. La formulación preparada de hidrogel fue en estado sólido cuando todavía se estaba preparando, y no presentaba fluidez (es decir, gel tixotrópico). Usando la formulación de hidrogel, los inventores evaluaron la utilidad con un animal de acuerdo con la Prueba 3 descrita en la presente memoria descriptiva, pero la formulación de hidrogel no tenía utilidad. El resultado de la prueba se muestra a continuación.

Efectos curativos de 2% de rebamipida líquida en una úlcera en el modelo de úlcera oral de rata			
Muestra		Radio de reducción (%)	Valor P vs. Grupo de control de vehiculo
Ejemplo 4 de la presente solicitud	0.17 µm 27 mPa·s	24.8	P < 0.01
Ejemplo comparativo en D1	Hidrogel agregado	13.7	N. S.
Las relaciones de reducción del área ulcerada se calcularon en comparación con el área ulcerada del control del vehículo.			
N.S. ∴ no significativo			

Como se puede observar en la tabla anterior, la formulación presentó baja fluidez y una naturaleza tixotrópica y por tanto no es adecuada para ser empleada en la cavidad oral. Teniendo en cuenta lo anterior, la presente invención sí presenta un efecto inesperado y sorprendente, que no es obvio a partir de las enseñanzas de D1.

5. El documento D2 se relaciona con un proceso para obtener una dispersión sólida, la cual no es en ningún sentido cercana a la presente invención dado que la presente invención está dirigida a una suspensión acuosa. Esto se pone en evidencia cuando D2 discute: “la dispersión sólida preparada de acuerdo con la invención puede ser fácilmente triturada usando un apropiado molino o similar para proporcionar una dispersión sólida finamente dividida, que puede ser utilizada directamente como polvos o gránulos” (ver columna 5, líneas 50 a 53 de D2). Adicionalmente, D2 nunca discute o sugiere rebamípida para su uso en la prevención no el tratamiento de desorden mucoso en la cavidad oral a través de administración tópica en la cavidad bucal como gargarismo. Por lo tanto, el documento D2 no es una referencia apropiada para ser citada como una anterioridad válida de la presente invención.

IV. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

V. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones.

Señor Director,


ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908 del C.S.J.

COLO-14055-0841-0030-8
DPG\DPG\ID-291922\WPC14055
No. M-2016-291922\DPG

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición farmacéutica en forma de suspensión acuosa que comprende 10 mg/mL – 50 mg/mL de rebamipida con un tamaño medio de partícula menor que 500 nm como un ingrediente activo, 0.1 a 10% (p/v) de al menos un agente de dispersión seleccionado del grupo conformado por polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, polioxietileno polioxipropilenglicol, y carboximetilcelulosa sódica, y 5 a 150 mg/mL de al menos un agente potenciador de viscosidad seleccionado del grupo conformado por pululano y polivinilpirrolidona K90.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el tamaño medio de partícula de rebamipida es menor que 300 nm y el contenido de rebamipida es 20 mg/mL - 40 mg/mL.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde el agente de dispersión comprende polivinilpirrolidona.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde el agente de dispersión comprende polivinilpirrolidona K25 y/o polivinilpirrolidona K30.
5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente potenciador de viscosidad comprende polivinilpirrolidona K90.
6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente potenciador de viscosidad comprende pululano.
7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente potenciador de viscosidad comprende polivinilpirrolidona K90 y pululano.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde el agente potenciador de viscosidad comprende 5 mg/mL - 30 mg/mL de polivinilpirrolidona K90 y 10 mg/mL - 30 mg/mL de pululano.

9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el tamaño medio de partícula de rebamipida es menor que 200 nm.

10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la forma de rebamipida es un cristal aguja uniforme que tiene el diámetro más largo de menos de 1000 nm y el diámetro más corto menor que 60 nm, siempre que el diámetro más largo/el diámetro más corto sea más que 3.

11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además un derivado de parahidroxibenzoato como agente conservante (agente antiséptico).

12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además un agente isotónico, un agente edulcorante, y/o un sabor.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende stevia como un agente edulcorante.

DPG\DPG\ID-471221\WPC14055